

CASE REPORT

浸潤性胸腺腫に対する化学療法の経過中に赤芽球癆を発症した2例

姫路大輔¹・小野伸之¹・山中篤志¹・
別府樹一郎²・島尾義也³・一瀬幸人⁴

Two Cases of Pure Red Cell Aplasia That Developed During Chemotherapy for Invasive Thymoma

Daisuke Himeji¹; Nobuyuki Ono¹; Atsushi Yamanaka¹;
Kiichiro Beppu²; Yoshiya Shima³; Yukito Ichinose⁴

¹Department of Internal Medicine, ²Department of Surgery, ³Department of Pathology, Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital, Japan; ⁴Department of Thoracic Oncology, National Hospital Organization Kyushu Cancer Center, Japan.

ABSTRACT — Background. Thymoma is often associated with various autoimmune disease, and pure red cell aplasia occurs in 5% of thymoma patients. Pure red cell aplasia is classified into several groups, and in secondary pure red cell aplasia, it has various causes, however, there have been few reports on the association of development of pure red cell aplasia and chemotherapy. **Cases.** Case 1, a 36-year-old man was administered induction chemotherapy with cisplatin and amrubicin for invasive thymoma (WHO type B2, Masaoka classification III). Thymoma decreased in size, but he suffered from severe anemia, and pure red cell aplasia was diagnosed based on data from peripheral blood examination and bone marrow aspiration. Administration of cyclosporin and corticosteroid improved his anemia. Case 2, a 45-year-old woman was given chemotherapy with cisplatin and amrubicin for invasive thymoma (WHO type B1, Masaoka classification IVa). Thymoma decreased in size, but she suffered from severe anemia, and pure red cell aplasia was diagnosed based on data from peripheral blood examination and bone marrow aspiration. Administration of cyclosporin and corticosteroid improved her anemia. **Conclusion.** We experienced two cases of pure red cell aplasia appeared during chemotherapy for invasive thymoma. It is important to observe the patients during or even after chemotherapy by keeping the possible appearance of pure red cell aplasia in mind.

(JJLC. 2013;53:17-24)

KEY WORDS — Thymoma, Invasive thymoma, Pure red cell aplasia, Chemotherapy

Reprints: Daisuke Himeji, Department of Internal Medicine, Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital, 5-30 Kitatakamatsu-chou, Miyazaki-shi, Miyazaki 880-8510, Japan (e-mail: himeji@pref-hp.miyazaki.miyazaki.jp).

Received September 28, 2012; accepted January 18, 2013.

要旨 — 背景. 胸腺腫は自己免疫疾患の合併頻度が多いことが知られており、その中で赤芽球癆を合併するのは5%程度と報告されている。赤芽球癆は種々の病型に分類され、続発性の場合その原因は多様であるが、その発症と化学療法との関連はほとんど知られていない。**症例.** 症例1, 36歳男性。正岡分類III期の浸潤性胸腺腫(WHO type B2)に対してcisplatin + amrubicinによる術前化学療法を施行。腫瘍縮小が得られたが、著明な貧血

を認め、血液データ、骨髄所見などから赤芽球癆と診断。cyclosporin, ステロイド投与により赤芽球癆の改善が見られた。症例2, 45歳女性。正岡分類IVa期の浸潤性胸腺腫(WHO type B1)に対してcisplatin + amrubicinによる化学療法を施行。腫瘍縮小が得られたが、著明な貧血を認め、血液データ、骨髄所見などから赤芽球癆と診断。cyclosporin, ステロイド投与により赤芽球癆の改善が見られた。**結論.** 胸腺腫に対する化学療法の経過中に赤芽

宮崎県立宮崎病院¹内科, ²外科, ³病理科; ⁴国立病院機構九州がんセンター呼吸器腫瘍科。

別刷請求先: 姫路大輔, 宮崎県立宮崎病院内科, 〒880-8510 宮

崎市北高松町5-30(e-mail: himeji@pref-hp.miyazaki.miyazaki.jp)。

受付日: 2012年9月28日, 採択日: 2013年1月18日。

球癆を発症した2症例を経験した。胸腺腫に対する化学療法の経過中に赤芽球癆が発症することを念頭に置き、経過観察することが重要と考えられた。

索引用語——胸腺腫，浸潤性胸腺腫，赤芽球癆，化学療法

背景

胸腺腫は重症筋無力症，赤芽球癆，低ガンマグロブリン血症などの自己免疫疾患の合併頻度が多いことが知られており，その中で赤芽球癆を合併するのは1.6～5%程度と報告されている。赤芽球癆は，胸腺腫術後時間を経過してから発症することもあり，胸腺腫に対する治療経過中，常に注意が必要な病態である。今回我々は，浸潤性胸腺腫に対する化学療法の経過中に赤芽球癆を合併した2例を経験した。文献的考察を加えて報告する。

症例

症例1：36歳，男性。

主訴：血痰。

既往歴，家族歴，生活歴に特記事項なし。

現病歴：200X年3月血痰を主訴に前医を受診した。胸部X線写真 (Figure 1a) にて左下肺野に腫瘍性病変を指摘され，当科紹介となった。

現症：身長181 cm，体重59 kg，血圧105/63 mmHg，呼吸数14回/分，脈拍94/分(整)，SpO₂ 99%，意識清明。結膜に貧血黄疸なし。左呼吸音が減弱していた。心音に異常なく，腹部所見，神経学的異常所見を認めなかった。初診時検査所見 (Table 1) では，軽度のCRP上昇以外には，異常所見は認めなかった。各種腫瘍マーカーは陰性であった。胸部造影CT検査 (Figure 1b) では左胸腔に

径15×19 cmの腫瘍を認め，腹部造影CTでは横隔膜への浸潤を認めた。その後超音波ガイド下経皮的腫瘍生検を施行し，病理診断は胸腺腫，WHO分類ではtype B2であった (Figure 1c)。正岡分類ではIII期と診断した。腫瘍が巨大であることより，術前化学療法を施行することとし，cisplatin (60 mg/m²) day 1，amrubicin (35 mg/m²) day 1～3，4週間間隔による化学療法を開始し，4コースの治療を終了した (Figure 2)。経過中，有害事象としてはgrade 4の好中球減少，grade 2の貧血を認めた。腫瘍縮小効果は縮小効果ありのstable disease (SD)であった。9月手術前評価を施行した際，Hb 5.0 g/dlと高度の貧血を認め，貧血の精査を目的に当科再入院した。

検査所見 (Table 2)：血液検査上，著しい正球性正色素性貧血を認めた。血清鉄，フェリチンは正常であった。血清エリスロポエチンは4660 mU/mlと高値を示し，網赤血球は0.2%と低値であった。上部消化管造影検査に異常はなく，便潜血も陰性であった。骨髓穿刺所見は，normocellular marrowであったが，赤血球系細胞は0で，全く産生されていなかった。骨髓球系にblastの増加はなかった。最終の化学療法より1ヶ月以上経過しているが貧血は進行性であること，溶血所見や出血がないこと，鉄，葉酸などの因子欠乏がないこと，胸腺腫の存在と骨髓所見より，赤芽球癆と診断した。そのため，10月上旬よりcyclosporin A (CsA) 100 mg/dayの投与を開始した。CsAは150～250 ng/mlを目標とし200 mg/dayま

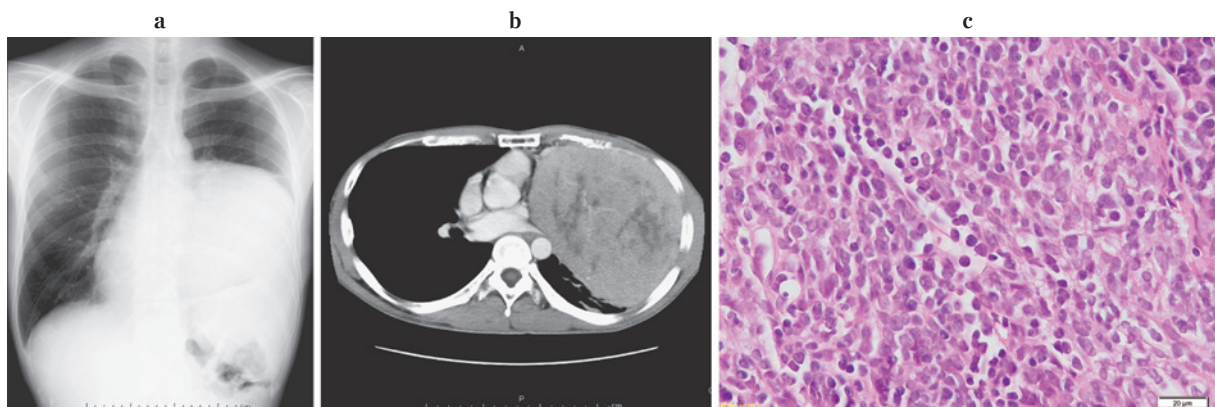
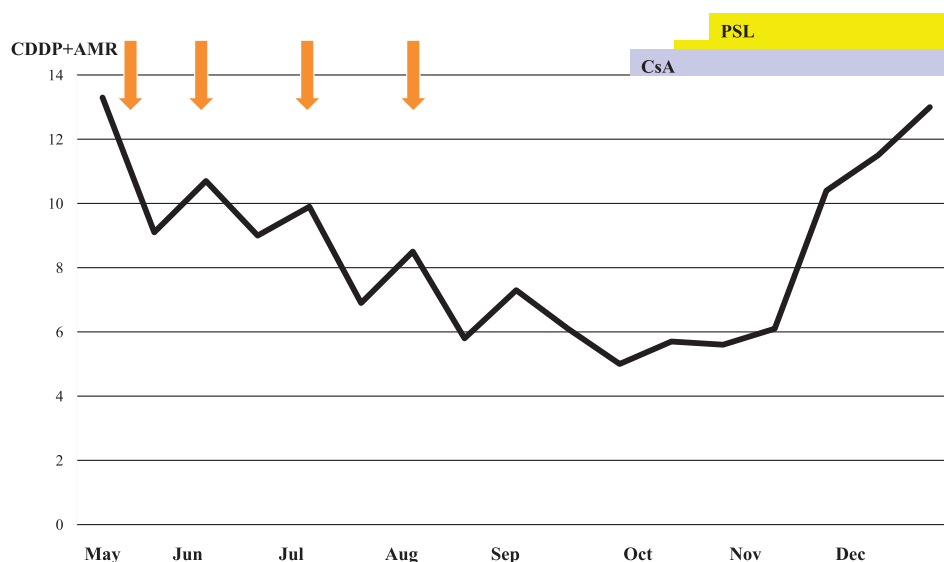


Figure 1. a) Chest radiograph on admission showing mass shadow in the left lower lung. b) Chest CT showing a large mass in the left lung cavity. c) Histological findings of the biopsied thymoma tissue (Hematoxylin-eosin stain). Small lymphocytes are dominant, and there are neoplastic epithelial cells.

Table 1. Laboratory Findings on Admission

【Urinalysis】		【Chemistry】		【Infection】	
Protein	(-)	T-Bil	1.2 mg/dl	HBsAg	(-)
Sugar	(-)	AST	20 U/l	HCVAb	(-)
OB	(-)	ALT	12 U/l	TPHA	(-)
		LDH	266 U/l		
【Hematology】		ALP	188 U/l	【Serology】	
WBC	7300/ μ l	BUN	11.0 mg/dl	CRP	1.4 mg/dl
Nt.	46.7%	Cr	1.1 mg/dl		
Ly.	48.2%	Na	142 mEq/l	【Tumor markers】	
Mo.	4.4%	K	4.0 mEq/l	CEA	1.1 ng/ml
RBC	$462 \times 10^4/\mu$ l	Cl	103 mEq/l	NSE	4.1 ng/ml
Hb	13.9 g/dl	Ca	9.5 mg/dl	AFP	4.2 ng/ml
Ht	41.3%	TP	6.8 g/dl	proGRP	19.7 pg/ml
Plt	$20.3 \times 10^4/\mu$ l	Alb	4.7 g/dl	SCC	0.8 ng/ml
		T-Chol	162 mg/dl	CYFRA	1.9 ng/ml
		TG	89 mg/dl		
		Glu	94 mg/dl		

**Figure 2.** Clinical course. CDDP: cisplatin, AMR: amrubicin, CsA: cyclosporin A, PSL: prednisolone.

で増量し、Hb低下の進行は停止したが改善が見られなかったため、中旬より prednisolone (PSL)10 mg/day を併用した。その後さらに PSL を 50 mg/day へ増量し、11 月上旬に網赤血球が 0.5% に上昇、以後貧血は改善した (Figure 2)。その後ステロイドを漸減したが、貧血は見られなかった。翌年腫瘍縮小は維持されており、拡大胸腺摘出術+左肺全摘術を施行した。以後 CsA の維持投与を行っているが、貧血の再燃はなく、腫瘍再発もなく経過している。

症例 2：45 歳，女性。

主訴：呼吸困難，胸痛。

既往歴，家族歴，生活歴に特記事項なし。

現病歴：200Y 年 9 月呼吸困難，胸痛を主訴に前医を受診した。胸部 X 線写真にて左多量胸水を指摘され，当科紹介となった。

現症：身長 163 cm，体重 51.4 kg。血圧 98/76 mmHg，呼吸数 16 回/分，脈拍 94/分 (整)，SpO₂ 99% (O₂ 経鼻 2 l/分)，意識清明。結膜に貧血黄疸なし。左呼吸音が減弱していた。心音に異常なく，腹部所見，神経学的異常所見を認めなかった。初診時検査所見 (Table 3) では，貧血をはじめ異常所見は認めなかった。各種腫瘍マーカーは陰性であった。胸部 X 線写真 (Figure 3a) では，

Table 2. Laboratory Findings on Second Admission

【Urinalysis】		【Chemistry】		Fe	241 µg/dl
Protein	(-)	T-Bil	1.2 mg/dl	Fer	403 ng/ml
Sugar	(-)	AST	18 U/l	UIBC	21 µg/dl
OB	(-)	ALT	15 U/l	VB12	960 pg/ml
		LDH	274 U/l	Folic acid	17.5 ng/ml
		ALP	206 U/l	EPO	4660 mU/ml
【Hematology】		BUN	15.9 mg/dl	Hapto	285 mg/dl
WBC	5800/µl	Cr	1.0 mg/dl		
Band	1.0%	Na	142 mEq/l	【Serology】	
Seg	4.0%	K	4.0 mEq/l	CRP	0.66 mg/dl
Bas	1.0%	Cl	104 mEq/l		
Mon.	5.0%	Ca	9.4 mg/dl		
Ly.	49%	TP	6.5 g/dl		
RBC	176 × 10 ⁴ /µl	Alb	4.7 g/dl		
Hb	6.0 g/dl	α1	4.2%		
Ht	17.5%	α2	9.1%		
Plt	16.7 × 10 ⁴ /µl	β	9.4%		
Reticulo	0.2%	γ	5.9%		
		Glu	100 mg/dl		

Table 3. Laboratory Findings on Admission

【Urinalysis】		【Chemistry】		【Infection】	
Protein	(-)	T-Bil	0.90 mg/dl	HBsAg	(-)
Sugar	(-)	AST	16 U/l	HCVAb	(-)
OB	(-)	ALT	19 U/l	TPHA	(-)
		LDH	140 U/l		
		ALP	165 U/l	【Serology】	
【Hematology】		BUN	16.6 mg/dl	CRP	0.1 mg/dl
WBC	6000/µl	Cr	0.8 mg/dl		
Nt.	85%	Na	142 mEq/l	【Tumor markers】	
Ly.	11%	K	3.4 mEq/l	CEA	1.4 ng/ml
Mo.	4%	Cl	103 mEq/l	SLX	32 U/ml
RBC	406 × 10 ⁴ /µl	Ca	9.3 mg/dl	NSE	5.3 ng/ml
Hb	13.2 g/dl	TP	7.4 g/dl	proGRP	18.7 pg/ml
Ht	39.2%	Alb	4.3 g/dl	SCC	0.6 ng/ml
Plt	21.6 × 10 ⁴ /µl	T-Chol	175 mg/dl	CYFRA	1.4 ng/ml
		TG	76 mg/dl		
		Glu	118 mg/dl		

多量の左胸水を認めた。呼吸困難が強く、まず胸水ドレナージを施行。胸水中に悪性細胞は認めなかった。その後施行した胸部 X 線写真および胸部造影 CT 検査 (Figure 3b, 3c) では、左胸膜に不整な腫瘤が多発していた。10 月 2 日超音波ガイド下経皮的腫瘍生検を施行。病理診断は胸腺腫、WHO 分類では type B1 であった (Figure 3d)。正岡分類では IVa 期と診断した。手術適応がないことから、A 病院に転院し、cisplatin (60 mg/m²) day 1, amrubicin (35 mg/m²) day 1~3、4 週間間隔による化学療法を開始された。1 コース終了後、当院へ再入院。以後化学療法を継続し、翌年 4 月 6 コースの治療を終了した

(Figure 4)。経過中、有害事象としては grade 4 の好中球減少、grade 3 の貧血を認めた。腫瘍縮小効果は partial response (PR) であった。しかし、治療終了後も貧血の改善がなく、6 月 Hb 3.6 g/dl と著しい貧血を認めたため、精査を行った。

検査所見 (Table 4)：血液検査上、著しい正球性正色素性貧血を認めた。血清鉄、フェリチンは正常であった。血清エリスロポエチンは 6820 mU/ml と高値を示し、網赤血球は 0.1% と低値であった。骨髓穿刺所見は、normocellular marrow であったが、赤血球系細胞は 0 で、全く産生されていない。骨髓球系に blast の増加はなく、

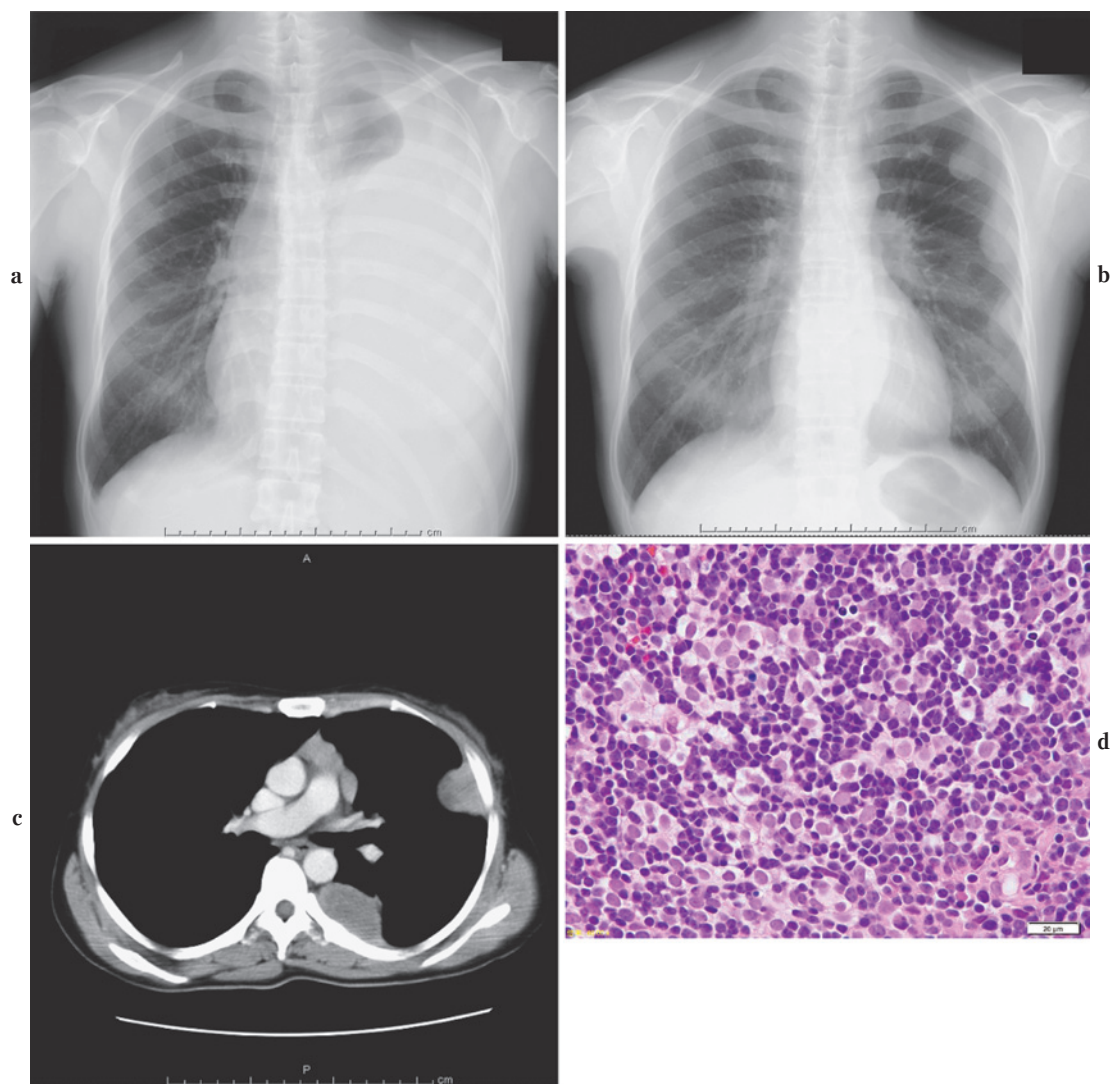


Figure 3. a) Chest radiograph on admission showing massive pleural effusion in the left lung. b) Chest radiograph and c) chest CT after drainage showing mediastinal mass and disseminated extrapleural masses in the left lung. d) Histological findings of the biopsied thymoma tissue (Hematoxylin-eosin stain). Thymoma composed of neoplastic epithelial cells with moderate amounts of small lymphocytes.

胸腺腫の存在と骨髓所見より、赤芽球癆と診断した。6月下旬よりCsA 100 mg/dayの投与を開始した。CsAは150~250 ng/mlを目標とし200 mg/dayまで増量した。しかし輸血頻度は減少するも網赤血球の上昇は見られず、7月中旬よりPSL 10 mgを併用したところ網赤血球は6.3%と上昇、Hbも上昇傾向となったため、退院とし、以後外来にてCsA、PSLの維持投与を行い、貧血の再燃は認めなかった。

考 察

胸腺腫は重症筋無力症、赤芽球癆、低ガンマグロブリン血症などの自己免疫疾患の合併を認めることが多い。赤芽球癆に胸腺腫が合併する頻度は50%程度とされ、逆

に胸腺腫において赤芽球癆を合併する頻度は1.6~5%程度と報告されている。¹

今回我々は、浸潤性胸腺腫に対する化学療法の経過中に赤芽球癆を発症したと考えられる2例を経験した。

今回 cisplatin + amrubicin 併用療法を胸腺腫の治療に使用した。①本邦および海外で報告された胸腺腫に対する化学療法は主にアンスラサイクリン系を軸にした併用療法 (ADOC (cisplatin + doxorubicin + vincristine + cyclophosphamide), PAC (cisplatin + doxorubicin + cyclophosphamide) 療法など) が多いこと、②アンスラサイクリン系を用いない治療法 (PE (cisplatin + etoposide) 療法など) も報告されているが奏効率でアンスラサイクリン系が勝ること、² ③新規のアンスラサイクリン系であ

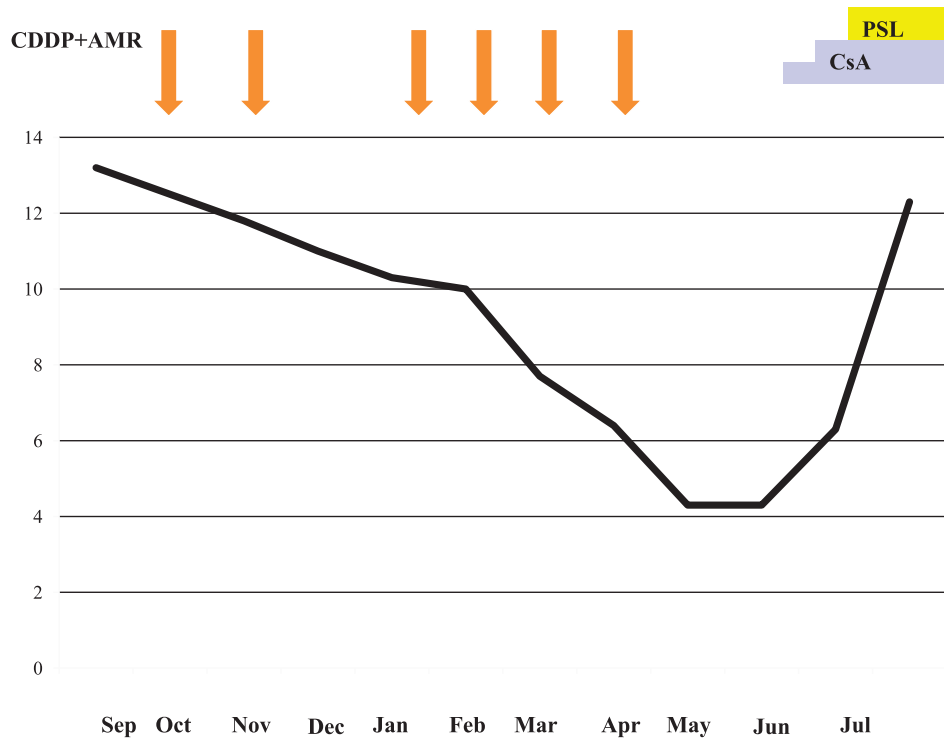


Figure 4. Clinical course. CDDP: cisplatin, AMR: amrubicin, CsA: cyclosporin A, PSL: prednisolone.

Table 4. Laboratory Findings on Second Admission

【Urinalysis】		【Chemistry】		Fe	241 µg/dl
Protein	(-)	T-Bil	0.96 mg/dl	Fer	403 ng/ml
Sugar	(-)	AST	37 U/l	UIBC	21 µg/dl
OB	(-)	ALT	67 U/l	EPO	6820 mU/ml
		LDH	164 U/l		
【Hematology】		ALP	245 U/l	【Serology】	
WBC	4100/µl	BUN	15.6 mg/dl	CRP	0.04 mg/dl
Band	1.0%	Cr	0.8 mg/dl		
Seg	59.0%	Na	145 mEq/l		
Mon.	3.0%	K	4.1 mEq/l		
Ly.	37%	Cl	106 mEq/l		
RBC	127 × 10 ⁴ /µl	Ca	8.7 mg/dl		
Hb	3.9 g/dl	TP	6.5 g/dl		
Ht	11.3%	Alb	4.4 g/dl		
Plt	11.4 × 10 ⁴ /µl	α1	3.0%		
Reticulo	0.1%	α2	8.7%		
		β	8.3%		
		γ	12.1%		
		Glu	107 mg/dl		

る amrubicin を cisplatin と併用する治療法は、アンシラサイクリン系がキードラッグであると考えられている胸腺腫の治療においても ADOC を上回る可能性がある、と考え、本併用療法を施行した。

化学療法の骨髄抑制の影響もあり正確な発症時期は不

明だが、少なくとも化学療法開始時点では貧血は認めず、化学療法の経過中、あるいは治療後発症したと考えられる。

胸腺腫摘出後に赤芽球癆を発症することは、少数例ながら報告されているが、³ 化学療法後に赤芽球癆を発症

した報告は検索した範囲ではわずかに2報告のみであり、^{4,5} 極めてまれな病態と考えられた。

赤芽球癆の発症と化学療法との関連については、いくつかの可能性はある。まず化学療法に使用された薬剤により、赤芽球癆が誘発された可能性がある。赤芽球癆の発症には種々の薬剤の影響が知られている。抗悪性腫瘍剤では、近年フルダラビンやクラドリビンによる赤芽球癆の報告が見られる。先に述べた化学療法後に発症した赤芽球癆の報告では、シスプラチン、硫酸ダウノルビシン、硫酸ビンクリスチン、シクロフォスファミドが用いられていた。⁴ エリスロポエチン以外の薬剤性による赤芽球癆の場合、薬剤中止後通常約3週間以内に貧血の改善が見られるとされている。⁶ 本2症例では、化学療法終了後1ヶ月を経過しても貧血の改善が見られなかったことより、cisplatin, amrubicin が直接的に赤芽球癆の誘引となった可能性は低いと考える。しかし、現在胸腺腫に対する化学療法のキードラッグはアンスラサイクリン系抗癌剤と考えられており、² 新規アンスラサイクリン系である amrubicin が胸腺腫に対して使用される症例、臨床試験が増加することが予想され、今後注意が必要である。

次に、化学療法で腫瘍縮小は得られたものの、残存する胸腺腫の影響により赤芽球癆を発症した可能性がある。胸腺腫合併赤芽球癆では、suppressor T細胞が増加し赤芽球コロニー形成阻害を引き起こすことや、胸腺腫内で suppressor T細胞の誘導作用を有する物質が産生されるとの報告もあり、⁷ 免疫異常を引き起こす場としての胸腺腫が化学療法後も残存していることが発症につながった可能性がある。一方、胸腺摘出や胸腺機能の低下により autoregulatory T細胞の減少が生じ、自己免疫疾患の発症につながる可能性があることを示した基礎的なデータが報告されており、⁸ 本2症例でも化学療法による胸腺腫の縮小とともに autoregulatory T細胞が減少し、赤芽球癆の発症につながった可能性もある。

赤芽球癆の病因として、先に述べた suppressor T細胞の異常のほかに、⁷ T細胞のクローン性障害が疑われている。特に後者では末梢血における oligoclonal T-cell expansion や、末梢血、胸腺腫内での TCR 遺伝子の再構成が報告されている。⁹⁻¹¹ 今後胸腺腫に合併する赤芽球癆の病態解明のため、胸腺腫診断時、また摘出時、末梢血や摘出胸腺におけるリンパ球表面マーカーの検索や推移のフォロー、TCR 遺伝子の再構成の検討などが望まれる。

治療に関しては、いずれの症例もキードラッグと考えられる CsA の投与を開始した。胸腺腫に合併した赤芽球癆は CsA に良好な反応性を示し、ほとんどの症例で2週間以内に輸血不要となったとの報告があるが、¹² 本2症例では貧血の改善に乏しくステロイドの併用を行っ

た。最終的にはステロイド減量可能で、CsA による維持療法に移行し、経過良好であるため、CsA がキードラッグであると考えられるが、化学療法の関与した赤芽球癆は CsA の治療反応性が異なる可能性があり、治療の際考慮が必要と思われた。赤芽球癆に対する外科的治療に関しては、最近の報告では有効性が疑問視されており、¹³ 現時点では不明と考えられる。

結 論

胸腺腫に対する化学療法の経過中に発症したと考えられる赤芽球癆の2例を経験した。胸腺腫に対する手術、化学療法などの治療経過中は、常に赤芽球癆の発症に注意する必要がある。また、病態解明のため、胸腺腫発見時点で末梢血リンパ球表面マーカーの解析など、データを蓄積、検討する必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Rosenow EC 3rd, Hurley BT. Disorders of the thymus. A review. *Arch Intern Med.* 1984;144:763-770.
2. Rajan A, Giaccone G. Chemotherapy for thymic tumors: induction, consolidation, palliation. *Thorac Surg Clin.* 2011; 21:107-114, viii.
3. 坂本雅樹, 山川洋右, 三宅 孝, 神谷保廣, 小林 徹, 真辺忠夫. 胸腺腫術後に発症した赤芽球癆の1例. *日臨外会誌.* 2004;65:52-55.
4. 佐々木結花, 山岸文雄, 鈴木公典, 杉戸一寿, 田丸淳一, 三方淳男. 抗癌剤投与後赤芽球癆を発症した浸潤型胸腺腫の一例. *肺癌.* 1994;34:249-253.
5. Mamiya S, Itoh T, Miura AB. Acquired pure red cell aplasia in Japan. *Eur J Haematol.* 1997;59:199-205.
6. 澤田賢一, 高後 裕, 小松則夫, 石田陽治, 廣川 誠. 赤芽球癆診療の参照ガイド(平成22年度改訂版). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業特発性造血障害に関する調査研究班. 2011;33-55.
7. 橋本隆彦, 山川洋右, 全並秀司, 中前勝視, 丹羽篤朗, 浦上年彦, 他. 胸腺腫と純赤芽球癆. *日本胸部外科学会雑誌.* 1988;36:761-762.
8. Sakaguchi S, Fukuma K, Kuribayashi K, Masuda T. Organ-specific autoimmune diseases induced in mice by elimination of T cell subset. I. Evidence for the active participation of T cells in natural self-tolerance; deficit of a T cell subset as a possible cause of autoimmune disease. *J Exp Med.* 1985;161:72-87.
9. Fujishima N, Hirokawa M, Fujishima M, Wada C, Toyoshima I, Watanabe S, et al. Oligoclonal T cell expansion in blood but not in the thymus from a patient with thymoma-associated pure red cell aplasia. *Haematologica.* 2006;91(Suppl):ECR47.
10. Masuda M, Arai Y, Okamura T, Mizoguchi H. Pure red cell aplasia with thymoma: evidence of T-cell clonal disorder. *Am J Hematol.* 1997;54:324-328.
11. Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N. Diagnosis and

- management of acquired pure red cell aplasia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23:249-259.
12. Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, Nakao S, Urabe A, Dan K, et al. Long-term response and outcome following immunosuppressive therapy in thymoma-associated pure red cell aplasia: a nationwide cohort study in Japan by the PRCA collaborative study group. *Haematologica.* 2008;93:27-33.
 13. Thompson CA, Steensma DP. Pure red cell aplasia associated with thymoma: clinical insights from a 50-year single-institution experience. *Br J Haematol.* 2006;135:405-407.